

Medicent Electrón. 2018 ene.-mar.;22(1)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio morfométrico del núcleo celular en el carcinoma de células renales

A morphometric study of cell nuclei in renal cell carcinoma

Belkis Angela Cabrera Roche, Marisabel Blanca García Gutiérrez, Raúl López Pérez, Yania Ramos Rodríguez, Iván Triana de la Paz, Yamilet Álvarez Luna

Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico:
belkisacr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: los procedimientos morfométricos resultan útiles en el diagnóstico de las neoplasias malignas, porque complementan los métodos cualitativos utilizados.

Objetivo: se realizó un estudio descriptivo transversal del carcinoma de células renales, con el objetivo de caracterizar morfométricamente el núcleo celular de los epitelocitos de los túbulos renales en los diferentes tipos histológicos de esta enfermedad.

Métodos: se estudiaron 30 biopsias de pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Villa Clara, entre enero de 2012 y diciembre de 2013. Las mediciones realizadas permitieron determinar el valor de las variables al utilizar el programa de computación Image J®.

Resultados: el carcinoma cromóforo presentó los mayores valores promedio entre las variables estudiadas, excepto para la circularidad del núcleo, que resultó mayor en el carcinoma de células. El estudio de correlación determinó relaciones positivas, fuertes y significativas entre la mayoría de las variables, mientras que la circularidad del núcleo se relacionó de forma negativa, moderada y significativa con la mayor parte de ellas, excepto con el diámetro mayor, que fue no significativa.

Conclusiones: existió variabilidad en los parámetros morfométricos estudiados y relación entre la mayoría de las variables en los diferentes tipos histológicos de carcinoma de células renales, con excepción de la circularidad del núcleo.

DeCS: núcleo celular, carcinoma de células renales/diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: morphometric procedures are very useful to diagnose malignant neoplasms as they complement other qualitative methods used.

Objective: a descriptive cross-sectional study of renal cell carcinoma was carried out to characterize morphometrically renal tubule epithelial cell nuclei in the different histological types of this disease.

Methods: 30 biopsies of patients diagnosed at “Arnaldo Milián Castro” Clinico-Surgical Provincial Hospital from Villa Clara were studied between January, 2012 and December, 2013. Measurements made through the ImageJ computer program allowed us to determine the value of variables.

Results: chromophobe carcinoma had the highest average values among the studied variables, except for nuclear circularity which was higher in cell carcinoma. Correlational study determined significant, strong and positive relations among the majority of the variables, while nuclear circularity was significant, moderate and negative in most of them, with the exception of larger diameter which was non-significant.

Conclusions: there was variability in the morphometric parameters studied and correlation among most of the variables in the different histological types of renal cell carcinoma, with the exception of nuclear circularity.

DeCS: cell nucleus, carcinoma, renal cell//diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El riñón humano es un órgano complejo que tiene como función principal realizar la filtración de los productos residuales de la sangre y producir orina, con la finalidad de garantizar la excreción de sustancias finales del metabolismo, como urea, ácido úrico y creatinina. Este órgano interviene en otras funciones vitales que se relacionan con la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico, la regulación de la presión arterial a partir de la liberación de renina, así como la síntesis de hormonas, como eritropoyetina, prostaglandinas, prostaciclina y medulipina I, cuyas acciones fisiológicas actúan de manera específica en diferentes sitios del cuerpo humano. También se reconoce su participación en el control del metabolismo del calcio al convertir la 25-OH vitamina D3 en 1,25-(OH)₂ vitamina D3.¹

Las neoplasias malignas constituyen en la actualidad una de las primeras causas de muerte a nivel mundial, y las que afectan este órgano representan el 20 % de las muertes provocadas por cáncer en el hombre y el 4% en las mujeres.

La enfermedad neoplásica renal es muy diversa. La más común es el adenocarcinoma renal (hiper nefroma), también conocido como carcinoma de células renales (CCR); esta enfermedad representa más del 90 % de los tumores malignos que afectan a este órgano y 3 % de la totalidad de las neoplasias malignas; su origen se describe a partir del epitelio renal y las estadísticas indican que es el cáncer urológico de mayor letalidad.^{2,3}

El carcinoma de células renales se puede clasificar en varios subtipos, que se basan principalmente en la apariencia de los tumores al ser observados con el microscopio óptico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2004, lo clasificó en cuatro categorías principales: carcinoma de células claras (80 %), carcinoma papilar, tipos 1 y 2 (10 %), carcinoma cromóforo (5 %), y de los conductos colectores (1 %). Además, existen sin clasificar de un 4 a un 6 % de esta neoplasia, mientras que otras formas raras representan el 2 % de la totalidad de las neoplasias malignas de este órgano.^{2,4}

Estudios publicados recientemente muestran los sistemas de estadificación más utilizados y hacen énfasis en aquellos que se relacionan con factores pronósticos y que pueden involucrarse en el tratamiento del CCR. En este sentido, los aspectos anatomopatológicos que se valoran de manera sistemática para la predicción de la supervivencia son: categoría TNM (tamaño, número y metástasis), grado nuclear de Fuhrman y tamaño tumoral; sin embargo, los pacientes con tumores histológicamente comparables siguen una evolución completamente diferente.⁴

La bibliografía que se refiere a la clasificación descrita por Fuhrman en el año 1982 para determinar el grado tumoral, es muy amplia. Resulta ser la más utilizada por la mayoría de los patólogos desde su creación, a pesar del inconveniente de estar determinada por la subjetividad de los observadores.⁴⁻⁶

Estos errores subjetivos se minimizan al desarrollar diferentes sistemas de magnificación de imágenes y de medición mediante microscopía óptica, con la idea de obtener una cuantificación objetiva de los diferentes parámetros.^{7,8}

Con el desarrollo de la tecnología surgió la posibilidad de digitalizar las imágenes, lo que unido a la existencia de programas de computación especializados permiten determinar los parámetros

fundamentales utilizados en el diagnóstico anatomopatológico cuantitativo, como complemento del diagnóstico cualitativo básico.⁹

Se realizan mediciones indirectas apoyadas en el análisis de imágenes del objeto. Este método se basa en el procesamiento digital de imágenes que emplea los medios informáticos. De esta manera, los parámetros morfométricos constituyen una herramienta que permite una mejor comprensión de los procesos patológicos.^{10,11}

La incidencia mundial anual de carcinoma de células renales es de 209 000 nuevos casos y alrededor de 103 000 personas mueren por esta enfermedad cada año. La mayor prevalencia se informa entre los 50 y 70 años de edad, con predominio del sexo masculino sobre el femenino en una relación dos a uno.¹²

La incidencia anual en Argentina es de 6,1 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que la mortalidad por año es de 3,4 casos por cada 100 000 habitantes.⁷ Por otra parte, en México, el CCR representa el 3 % de las neoplasias malignas y es el cáncer urológico más letal con más de 13 000 muertes el último año; mientras que en los Estados Unidos aparecen aproximadamente 31 000 enfermos nuevos por año y cerca de 12 000 personas mueren por esta causa.^{2,6}

En Cuba, esta enfermedad se manifiesta de igual manera y se informa una incidencia anual de 1 210 personas enfermas aproximadamente.⁸ Durante los últimos años, en la provincia de Villa Clara también se ha constatado un incremento de las cifras incidentales del carcinoma de células renales en sus diferentes variantes. En el año 2007 se diagnosticaron 11 pacientes con esta enfermedad, 17 en el 2010 y en el 2012 un total de 23 pacientes, lo que está en correspondencia con las estadísticas mundiales reflejadas en la bibliografía consultada. (Anuario Estadístico. Departamento Anatomía Patológica del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro», de Villa Clara).

Al tener en cuenta los datos estadísticos anteriormente expuestos, no existen evidencias en la bibliografía consultada de estudios de indicadores morfométricos de esta neoplasia maligna en Cuba; por lo tanto, establecer parámetros cuantitativos que apoyen el diagnóstico cualitativo tradicional, lograr el esclarecimiento del diagnóstico diferencial y aportar elementos que brinden valoraciones pronósticas de esta enfermedad son las principales motivaciones para realizar este estudio.

MÉTODO

Se realizó un estudio correlacional de las características morfométricas del núcleo celular de los epitelocitos de los túbulos renales en los diferentes tipos de carcinoma de células renales de aquellos pacientes diagnosticados con esta enfermedad en el Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de la provincia de Villa Clara.

La muestra del estudio estuvo conformada por las láminas histológicas de las biopsias, con una adecuada calidad, de 30 pacientes diagnosticados con carcinoma de células renales en el período de enero de 2012 a diciembre de 2013.

Del archivo del departamento de Anatomía Patológica, se tomaron las boletas de biopsias y los bloques de parafina que contenían las muestras de tejidos, y fueron trasladados al Laboratorio de Histopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, donde se cortaron con un micrótopo vertical. Después de obtener cortes seriados de grosor uniforme (cinco micrómetros), apropiados para la realización de las observaciones morfométricas,¹³ se colocaron en portaobjetos y se colorearon con la técnica de hematoxilina/eosina.

La observación morfológica de las láminas histológicas se realizó utilizando el microscopio óptico binocular Optech con lente ocular de 10X y objetivo de 40X. Las imágenes observadas fueron captadas con una cámara digital *Canon Power Shot G11* acoplada a este; para efectuar las mediciones se utilizó el sistema morfométrico Image J[®], programa de análisis y procesamiento de imágenes de dominio público, versión 1.44 (*National Institutes of Health, USA*).^{14,15}

A cada una de las 30 láminas histológicas seleccionadas, se le tomaron 10 microfotografías. Se midieron los núcleos de aquellas células en los que se observaron bien los nucléolos. Se estudiaron 10 núcleos por cada microfotografía. Cada núcleo proporcionó parámetros

morfométricos, como área nuclear, perímetro nuclear, circularidad del núcleo, así como diámetros nucleares mayor y menor. Se realizaron 50 mensuraciones por microfotografía, lo que permitió 500 por cada lámina histológica, para un total de 15 000 mediciones realizadas.

Las mediciones se realizaron sobre las fotografías al 100 % de su tamaño; para ello se utilizó una escala de 10 micrómetros (434 pixeles). Todas las microfotografías procesadas fueron guardadas con sus trazos para consultas posteriores.

A cada núcleo le fueron realizadas cinco mediciones:

- Área nuclear:

Es la medida de la extensión de un plano comprendido de un determinado perímetro. Se determinó con el contorno de los núcleos.

- Perímetro nuclear:

Es la longitud del contorno de una figura.

- Circularidad del núcleo:

Tiene un valor de 1 cuando es un círculo perfecto y de 0 si es una línea.

Describe el grado de circularidad de un objeto. Se determinó con el contorno de los núcleos. Los valores presentados que más se aproximan a 1 indican mayor circularidad, los más alejados reflejan mayor grado de irregularidad en su contorno.

- Diámetro nuclear mayor:

Línea de máxima longitud que pasa por el centro y une dos puntos opuestos en una superficie dada.

- Diámetro nuclear menor:

Línea de mínima longitud que pasa por el centro y une dos puntos opuestos en una superficie dada.

Las mediciones se guardaron en una hoja de calculo Microsoft Excel que luego fue importada para su procesamiento estadístico, el cual se realizó con el apoyo del paquete de programas estadístico SPSS (*System Package for the Social Sciencies*) versión 21.0 para Windows.

La estadística descriptiva permitió realizar la descripción de las variables morfométricas estudiadas, a través de la utilización de las medidas de tendencia central y de dispersión: media aritmética y desviación estándar.

Para relacionar las variables morfométricas estudiadas, se realizó el cálculo de la matriz de correlaciones entre estas variables (cuantitativas continuas) a través del Coeficiente de Correlación de Spearman, previa comprobación de la normalidad de los datos (Shapiro-Wilk). Se trabajó con una confiabilidad del 95 %. El rango de sus valores está dado por el intervalo $-1 \leq \rho \leq 1$, el cual se interpretó de la siguiente manera:

- -1 (Relación negativa perfecta)
- $-1 < \rho < -0,7$ (Relación negativa fuerte)
- $-0,7 \leq \rho \leq -0,3$ (Relación negativa moderada)
- $-0,3 < \rho < 0$ (Relación negativa débil)
- 0 (No existe correlación)
- $0 < \rho < 0,3$ (Relación positiva débil)
- $0,3 \leq \rho \leq 0,7$ (Relación positiva moderada)
- $0,7 < \rho < 1$ (Relación positiva fuerte)
- 1 (Relación positiva perfecta)

El estudio respetó las normas generales adoptadas por la comunidad internacional en la declaración de Helsinki para investigaciones con seres humanos.¹⁶ No se requirió la identificación de los sujetos, ni se utilizaron sus datos personales, pues se estudiaron muestras de tejidos obtenidas previamente a partir de procedimientos quirúrgicos. Por este motivo, no fue necesario el consentimiento informado de los pacientes y en su lugar se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la investigación del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Villa Clara.

RESULTADOS

La [tabla 1](#) muestra los estadísticos descriptivos de las variables morfométricas de los diferentes tipos histológicos del carcinoma de células renales.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables morfométricas.

Tipos histológicos	n	Variables morfométricas									
		Área (μm^2)		Perímetro (μm)		Circularidad del núcleo		Diámetro nuclear mayor (μm)		Diámetro nuclear menor (μm)	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Carcinoma de células claras	21	38,38	21,21	21,54	5,93	0,87	0,04	7,56	1,97	5,83	1,77
Carcinoma papilar	4	36,45	12,60	21,90	3,44	0,85	0,05	7,55	1,45	5,80	1,02
Carcinoma cromóforo	5	59,90	3,35	27,60	1,44	0,82	0,04	9,40	0,38	8,08	0,30

En el carcinoma cromóforo el área nuclear presentó un valor promedio mayor que en el resto de los tipos histológicos ($59,90 \pm 3,35$ micrómetros cuadrados), sin embargo, el valor de la desviación estándar de esta variable resultó menor en este tipo de neoplasia, en comparación con los demás tipos histológicos de CCR. Por su parte, el carcinoma papilar presentó el menor valor promedio del área nuclear ($36,45$ micrómetros cuadrados), con una desviación estándar de $12,60$ micrómetros cuadrados. En este mismo orden de ideas, se corroboró que el carcinoma de células claras fue el tipo histológico que mayor desviación estándar presentó ($21,21$ micrómetros cuadrados); hecho que pudiera estar en relación con un mayor número de enfermos que padecen este tipo de cáncer ($n=21$) los cuales presentaron diferentes grados de diferenciación celular, donde el tamaño del núcleo varía y se incrementa a medida que estos aumentan.

En los diferentes tipos histológicos del carcinoma de células renales, el comportamiento del perímetro nuclear indicó que el mayor valor promedio se encontró en el carcinoma cromóforo ($27,60 \pm 1,44$ micrómetros), mientras que en el carcinoma de células claras esta variable tuvo el menor valor de media aritmética ($21,54 \pm 5,93$ micrómetros). En este sentido, es importante destacar que la mayor desviación estándar de dicha variable correspondió al tipo histológico de células claras ($\pm 5,93$ micrómetros), lo que está en relación con el hecho de que esta variable depende de los resultados del área nuclear y debe coincidir además con el tipo histológico que mayor número de casos aportó al estudio.

El análisis de los valores medios de la circularidad del núcleo indica que el carcinoma de células claras presentó un índice de $0,87$, cifra superior a la encontrada en el carcinoma cromóforo ($0,82$); sin embargo, no se observaron diferencias notables de la desviación estándar en ellos ($0,04$ para ambos casos).

Otras variables estudiadas fueron los diámetros nucleares mayor y menor del núcleo celular. El carcinoma cromóforo arrojó los valores promedio mayores de estas variables; ambos presentaron cifras de desviación estándar menores que el resto de los tipos histológicos estudiados: $9,40 \pm 0,38$ micrómetros y $8,08 \pm 0,30$ micrómetros, respectivamente; por su parte, el carcinoma papilar mostró valores inferiores de sus medias, sin embargo, la desviación estándar de las variables en este tumor resultó superior ($7,55 \pm 1,45$ micrómetros y $5,8 \pm 1,02$ micrómetros, respectivamente). Las relaciones de las variables morfológicas en los diferentes tipos histológicos del carcinoma de células renales se representan en la [tabla 2](#).

Tabla 2. Matriz de correlaciones entre las variables morfológicas evaluadas.

Variabes morfológicas	Coficiente de correlación de Spearman (ρ)	Área nuclear	Perímetro nuclear	Circularidad del núcleo	Diámetro nuclear mayor	Diámetro nuclear menor
Área nuclear	(ρ)	-	0,987	-0,420	0,970	0,953
	Sig.	-	0,000	0,021	0,000	0,000
Perímetro nuclear	(ρ)	0,987	-	-0,460	0,958	0,926
	Sig.	0,000	-	0,011	0,000	0,000
Circularidad del núcleo	(ρ)	-0,420	-0,460	-	-0,348	-0,384
	Sig.	0,021	0,011	-	0,060	0,036
Diámetro nuclear mayor	(ρ)	0,970	0,958	-0,348	-	0,935
	Sig.	0,000	0,000	0,060	-	0,000
Diámetro nuclear menor	(ρ)	0,953	0,926	-0,384	0,935	-
	Sig.	0,000	0,000	0,036	0,000	-

Se determinaron numerosas relaciones positivas, fuertes y significativas entre las variables morfológicas nucleares estudiadas. En este sentido el área nuclear y el perímetro nuclear tienen una relación positiva, fuerte y significativa con el diámetro nuclear mayor y menor y entre ellos.

La relación de la circularidad del núcleo con las distintas variables morfológicas estudiadas resultó negativa, moderada y significativa en la mayor parte de los casos, excepto con el diámetro mayor que resultó ser no significativa ($\rho = -0,348$; $p = 0,060$).

Los resultados estadísticos obtenidos reflejan que al presentarse un determinado valor que se aproxime a 1, las células presentan mayor grado de circularidad de núcleo y, por tanto, se demuestra la existencia de un valor del diámetro nuclear mayor. La relación entre diámetros y perímetro nuclear también expresa la relación espacial existente entre ellos.

Los diámetros nucleares mayores y menores, como se había expresado con anterioridad, presentaron una relación positiva, fuerte y significativa con la mayoría de las variables morfológicas.

DISCUSIÓN

Resultó una limitante fundamental del estudio no contar con la suficiente cantidad de bibliografía que permitiera contrastar los resultados.

Diversos trabajos consultados coinciden cuando afirman que desde hace algunas décadas se intenta establecer una clasificación basada en el tamaño nuclear que se relacione con un significado pronóstico de la evolución de los pacientes afectados por este tipo de enfermedad; sin embargo, no se constató en la literatura consultada ningún estudio que describa las variables morfológicas mostradas en cada uno de los subtipos histológicos, como lo hace esta investigación.^{8,17}

En el estudio realizado por Sung Sun, se informó que en el carcinoma cromóforo el valor medio del diámetro mayor fue de $6,89 \pm 0,79$ micrómetros mientras que, para el diámetro menor, este valor resultó de $4,37 \pm 0,65$ micrómetros; el promedio del área nuclear fue de $27,94 \pm 6,64$ micrómetros

cuadrados, por lo que los valores informados por este autor coreano no concuerdan con los resultados obtenidos por la autora de la presente investigación.^{14,18}

Este mismo autor describe los resultados del pleomorfismo nuclear en su estudio como ligero moderado o marcado, y no ofrece detalles numéricos precisos de origen morfométrico. Es importante enfatizar que en la literatura consultada no se encontraron referentes que expliquen cuándo un núcleo se encuentra más o menos pleomórfico y, de forma general, este aspecto se trata de forma subjetiva.¹⁷⁻¹⁹

Sánchez Zalabardo,¹⁷ investigador de la Clínica Universitaria de Navarra en España, señala que el aumento del área nuclear se relaciona con una disminución de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad; también precisó que la forma nuclear era el factor más importante para predecir la recurrencia de neoplasias y que en aquellos tumores renales que mostraban un aspecto nuclear elíptico, presentaban peor pronóstico.

En el hospital regional «Reina Sofía» de Córdoba se realizó una revisión de los carcinomas renales de células claras, con la finalidad de deslindar, de forma objetiva, los cuatro grados de carcinoma renal según Fuhrman, basados en la morfometría nuclear. Para ello, revisaron un total de 279 biopsias renales, de las cuales 74 correspondían a carcinomas renales y 63 de ellas a la variedad de células claras. A partir de la utilización de métodos morfométricos, se confirmó que los núcleos celulares en el carcinoma renal grado II son de un tamaño inferior a los de las neoplasias clasificadas como grado III.²⁰

Esta investigación demostró que las características nucleares han fundamentado la mayor parte de los sistemas de gradación tumoral utilizados históricamente, y es por ello que la utilización de métodos morfométricos se debe aplicar a los núcleos de las células neoplásicas.

En otro estudio realizado en pacientes diagnosticados con carcinoma de células renales en el departamento de patología de un hospital en la ciudad de Craiova, Rumania, se describieron las características histológicas de los diferentes subtipos de esta neoplasia, y al describir al carcinoma papilar, expresaron que sus células poseen un pequeño tamaño, con núcleos de pocas dimensiones, de tamaño uniforme, redondeado y en ocasiones pleomórfico, característica esta que determina el grado del tumor. Al hacer referencia al carcinoma de células claras expresan que las células del tumor exhiben redondez con un núcleo de localización central y dimensiones no muy marcadas. En tanto, al carcinoma cromóforo lo describen con núcleos típicamente uniformes, esféricos (o casi de este modo), de tamaño pequeño y carente de un nucléolo visible. En algunos casos, los núcleos son más grandes y con prominente nucléolo, y estas diferencias del tamaño del núcleo son dependientes del grado de la tumoración. En este estudio se empleó el grado nuclear de Fuhrman y resulta evidente que estos datos son puramente subjetivos; sin embargo, concuerdan con los obtenidos por esta autora, si se relacionaran el área nuclear y la circularidad del núcleo de la presente investigación con las dimensiones y forma del núcleo expuesta por dichos científicos.²¹

CONCLUSIONES

El carcinoma cromóforo presentó mayores valores promedio de área, perímetro y diámetros nucleares mayor y menor que el resto de los tipos histológicos; sin embargo, el carcinoma de células claras mostró el mayor índice de circularidad del núcleo.

Existió relación entre las variables morfométricas, excepto para la circularidad del núcleo, con el diámetro nuclear mayor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ovalle WK, Nahirney PC. Urinary system. En: Ovalle WK. Netter's Essential Histology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 357-80.

2. Santana-Ríos Z, Urdiales-Ortíz A, Camarena-Reynoso H, Fulda-Graue S, Pérez-Becerra R, Merayo-Chalico C, *et al.* Cáncer de células renales, factores patológicos pronósticos y nuevas estrategias de estadificación. *Rev Mex Urol* [internet]. 2011 [citado 20 mayo 2013];71(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2011/ur114f.pdf>
3. Rivero Rodríguez WR, Pradilla Valbuena JE, Pestana Del Castillo JL, Sarmiento Sarmiento GA, Ortiz Azuero BA, Salazar Rey MA. Carcinoma de células renales con compromiso de vena cava inferior: nuestra experiencia. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Urol Colomb* [internet]. 2011 [citado 25 mayo 2013];XX(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/1491/149122331007/>
4. Rey J, León Ramírez D, López García S, Fernández Vázquez P, Benavente Delgado J, Ojea Calvo A. Indicadores pronósticos anatomopatológicos del cáncer de riñón. *Act Urol Esp* [internet]. 2010 ene. [citado 25 mayo 2013];34(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480610700127>
5. Conde Santos G. Valor pronóstico del tamaño nucleolar en el carcinoma de células renales - Estudio mediante morfometría ultraestructural [internet]. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2006 dic. [citado 25 mayo 2013]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/51002/gcs1de1.pdf?sequence=1>
6. Ortega Hrescak MC, Ezquer AJ, Cenice FF, Socolsky GA, López RE, López Galíndez AJ. Carcinoma de células renales: estadificación prequirúrgica por tomografía computada y su analogía con la anatomía patológica. *Rev Argent Radiol* [internet]. 2013 mar. [citado 25 mayo 2013];77(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-99922013000100002&script=sci_arttext
7. Paganini L, Villaronga A, González C, Bruno G, Vallejos J, Álvarez C, *et al.* Puesta al día: estadificación del carcinoma de células renales. *Rev Argent Radiol* [internet]. 2012 jul.-sep. [citado 28 mayo 2013];76(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922012000300007
8. Norman Pérez A, Chong López A, Pernas González A. Caracterización del cáncer renal, relación del tamaño tumoral y el grado nuclear con la supervivencia. *Rev Cienc Méd Habana* [internet]. 2014 [citado 2 jun. 2015]; 20(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revciemedhab/cmh-2014/cmh141e.pdf>
9. Sanz Pupo NJ, Ríos Hidalgo N, Seguí Sánchez M, Díaz Rojas PA, Fernández Sarabia PA. La digitalización de imágenes aplicadas a la anatomía patológica. Experiencias en la provincia Holguín, Cuba. *Rev Cubana Invest Bioméd* [internet]. 2006 sep.-dic. [citado 25 mayo 2013]; 25(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000400001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Benítez HA, Püschel TA. Modelando la varianza de la forma: Morfometría geométrica. Aplicaciones en Biología Evolutiva. *Int J Morphol* [internet]. 2014 [citado 8 feb. 2015];32(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v32n3/art41.pdf>
11. Pérez Torres L, Díaz Rojas P, Conde Mengana S, Rivero Manresa Y, Bello Díaz EÁ. Parámetros morfométricos de la mucosa en pacientes portadores de leucoplasia bucal con displasia epitelial. *Arch Méd Camagüey* [internet]. 2013 [citado 8 feb. 2015];17(4):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/1357/447>
12. Senra Armas L, Odriozola Guitart A, Matos Lovaina E, Morales Weng A. Carcinoma renal de células claras en riñón ectópico presacro. *Rev Cubana Med* [internet]. 2011 jul.-sep. [citado 13 ene. 2013];50(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Aparato urinario. En: *Histología: texto y atlas color, con biología celular y molecular*. 4^a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005. p. 605-30.
14. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* [internet]. 2012 Jun. 28 [citado 20 jul. 2015]; 9(7):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/nmeth/journal/v9/n7/full/nmeth.2089.html>
15. Hartig SM. Basic image analysis and manipulation in ImageJ. *Curr Protoc Mol Biol* [internet]. 2013 Jan. 1 [citado 20 jul. 2015];14:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/23547012>

16. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [internet]. Edimburgo, Escocia: 52^a Asamblea General; 2000 oct. [citado 10 dic. 2016]. Disponible en: <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/bcaeem/article/viewFile/4982/4586>
17. Sánchez Zalabardo D, López Ferrandis J, Arocena García-Tapia J, Rogojo Balboa JM, Fernández Montero JM, Rosell Costa D, *et al.* Clínica, diagnóstico y pronóstico del carcinoma renal. Actas Urol Esp [internet]. 2002 [citado 10 feb. 2014];26(8):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480602728258>
18. Sun Kim S, Duk Choi Y, Keun Shim M, Kim J, Mee Cho Y, June Jang J, *et al.* Microscopic and nuclear morphometric findings of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and tumor with overlapping histology. Ann Diag Pathol [internet]. 2012 Dec. 1 [citado 20 ene. 2014];16(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1092913412000342>
19. Ozcan A, Kurt B, Karslioglu Y, Cermik AH, Firat AB. Nuclear morphometry in the differential diagnosis of eosinophilic renal epithelial tumors. Anal Quant Cytol Histol [internet]. 2012 Jun. [citado 20 jul. 2015];34(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016460>
20. Martínez Cuevas JF. Caracterización morfométrica nuclear del carcinoma renal de células claras [internet]. Córdoba: Universidad de Córdoba; 1991 [citado 20 ene. 2014]. Disponible en: <http://www.mastesis.com/tesis/caracterizacion+morfometrica+nuclear+del+carcinoma+renal+de+35045>
21. Stîngă AC, Stîngă AS, Simionescu C, Mărgăritescu C, Cruce M. Histopathological Study of Renal Cell Carcinoma. Curr Health Sci J [internet]. 2009 [citado 15 sep. 2015];35(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.chsjournal.org/archive/vol-35-no1-2009/original-papers/histopathological-study-of-renal-cell-carcinoma>

Recibido: 30 de marzo de 2017

Aprobado: 22 de junio de 2017

Belkis Angela Cabrera Roche. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: belkisacr@infomed.sld.cu